MONOGRAPHIE DU PRODUIT

BeneFIX[MD]

Facteur IX de coagulation (recombinant)

DCI = Nonacog alfa

BeneFIX[MD], facteur IX de coagulation (recombinant), se présente sous forme de poudre lyophilisée en cinq dosages à teneur nominale de 250, 500, 1 000, 2 000 et 3 000 UI par fiole. Le produit reconstitué est titré à environ 50, 100, 200, 400 et 600 UI/mL, respectivement.

Étalon international de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour les concentrés de facteur IX

Facteur IX de coagulation antihémorragique

M.D. de Genetics Institute LLC
Pfizer Canada inc., licencié
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec) H9J 2M5

Date de révision :
Janvier 2012

Date d'approbation :
Le 27 décembre 2012

N° de contrôle : 153056

© Pfizer Canada inc.

Table des matières

PARTIE I – RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT 3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE 3
CONTRE-INDICATIONS 4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 4
EFFETS INDÉSIRABLES 7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 11
SURDOSAGE 14
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE 14
STABILITÉ ET CONSERVATION 16
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION 16
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 17
PARTIE II – RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 18
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 18
ÉTUDES CLINIQUES 20
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE 23
MICROBIOLOGIE 23
TOXICOLOGIE 23
RÉFÉRENCES 26
PARTIE III – RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR 27

BeneFIX[MD]

Facteur IX de coagulation (recombinant)

PARTIE I – RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et dosage	Excipients d'importance clinique
Injection par voie intraveineuse	Poudre lyophilisée à teneur nominale de 250, 500, 1 000, 2 000 ou 3 000 UI par fiole. Le produit reconstitué contient environ : 50, 100, 200, 400 et 600 UI/mL, respectivement.	Glycine Sucrose L-histidine Polysorbate 80

DESCRIPTION

BeneFIX[MD] est une préparation lyophilisée, apyrogène et stérile, sous forme de poudre. La solution reconstituée est limpide et incolore.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

BeneFIX, facteur IX de coagulation (recombinant), est indiqué pour réprimer et prévenir les épisodes hémorragiques ainsi que pour la prophylaxie systématique chez les patients atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX ou maladie de Christmas), y compris pour réprimer et prévenir les hémorragies en chirurgie.

BeneFIX n'est pas indiqué pour le traitement des autres déficits en facteurs de coagulation (par exemple en facteurs II, VII et X), ni pour le traitement de l'hémophilie A chez des patients porteurs d'inhibiteurs du facteur VIII, ni pour l'inversion de l'anticoagulation induite par la coumarine, ni pour le traitement des hémorragies causées par de faibles taux de facteurs de coagulation dépendant du foie.

CONTRE-INDICATIONS

Comme BeneFIX, facteur IX de coagulation (recombinant), est fabriqué à partir d'une lignée de cellules ovariennes de hamster chinois, il peut être contre-indiqué dans les cas d'antécédents connus d'hypersensibilité aux protéines de hamster.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Des réactions d'hypersensibilité de type allergique, y compris l'anaphylaxie, ont été signalées avec tous les produits à base de facteur IX, y compris BeneFIX. Ces accidents sont fréquemment survenus en étroite association temporelle avec l'apparition d'inhibiteurs de facteur IX. Il faut avertir les patients des premiers signes et symptômes de réactions d'hypersensibilité, notamment : éruptions urticariennes, urticaire généralisée, frissons, bouffées vasomotrices, œdème de Quincke, oppression thoracique, laryngospasme, bronchospasme, dyspnée, respiration sifflante, lipothymie, hypotension, tachycardie, vision floue et anaphylaxie. En cas d'apparition de réactions allergiques ou anaphylactiques, on doit arrêter immédiatement l'administration de BeneFIX et appliquer un traitement médical pertinent pouvant comprendre le traitement de l'état de choc. Il faut avertir les patients d'arrêter de prendre leur médicament, de communiquer avec leur médecin ou de recourir immédiatement à des soins médicaux d'urgence, selon le type et la gravité de la réaction, si de tels symptômes se manifestent.

Un syndrome néphrotique a été signalé à la suite de l'induction d'une immunotolérance par des produits à base de facteur IX chez des patients atteints d'hémophilie B porteurs d'inhibiteurs de facteur IX et ayant des antécédents de réactions allergiques à ce facteur de coagulation. L'innocuité et l'efficacité de BeneFIX employé pour induire une immunotolérance ne sont pas établies.

Comme l'utilisation de concentrés complexes de facteur IX est historiquement associée à un risque de complications thromboemboliques, l'administration de produits à base de facteur IX pourrait être dangereuse pour les patients qui présentent des signes de fibrinolyse ou qui souffrent de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).

On sait que l'administration des concentrés complexes de facteurs de coagulation dérivés de plasma humain, contenant les facteurs II, VII, IX et X, peut s'accompagner de complications thromboemboliques. Bien que BeneFIX, facteur IX de coagulation (recombinant), ne contienne que du facteur IX, il faut tenir compte du risque de thrombose et de CIVD observé avec les autres produits contenant le facteur IX. Étant donné le risque de complications thromboemboliques, la prudence s'impose lorsque l'on administre ce produit en présence d'une maladie hépatique, en période post-opératoire, à des nouveau-nés ou à des personnes susceptibles de présenter une thromboembolie ou une CIVD. Dans chacun de ces cas, il faut peser soigneusement les avantages du traitement par BeneFIX par rapport aux risques de telles complications.

Douze jours après l'administration d'une dose de BeneFIX pour réprimer un épisode hémorragique, un infarctus rénal est survenu chez un patient séropositif pour l'hépatite C. La relation entre l'infarctus et l'administration antérieure de BeneFIX est incertaine, mais le chercheur l'a jugée improbable et le patient a poursuivi le traitement par BeneFIX.

La posologie de BeneFIX peut être différente de celles des concentrés de facteur IX d'origine plasmatique.

L'innocuité et l'efficacité de la perfusion continue de BeneFIX n'ont pas été établies. Des rapports de pharmacovigilance ont fait état de troubles thrombotiques chez des patients auxquels on administrait une perfusion continue de BeneFIX par un cathéter veineux central, y compris le syndrome de la veine cave supérieure, potentiellement mortel, chez les nouveau-nés gravement malades.

Cancérogenèse et mutagenèse
BeneFIX ne s'est révélé ni mutagène dans le test d'Ames ni clastogène dans le test d'aberrations chromosomiques. Aucune étude de cancérogenèse et de reproduction n'a été effectuée.

Appareil cardiovasculaire
On sait que l'administration des concentrés complexes de facteurs de coagulation dérivés de plasma humain, contenant les facteurs II, VII, IX et X, peut s'accompagner de complications thromboemboliques. Bien que BeneFIX, facteur IX de coagulation (recombinant), ne contienne que du facteur IX, il faut tenir compte du risque de thrombose et de CIVD observé avec les autres produits contenant le facteur IX. Étant donné le risque de complications thromboemboliques, la prudence s'impose lorsque l'on administre ce produit en présence d'une maladie hépatique, en période post-opératoire, à des nouveau-nés ou à des personnes susceptibles de présenter une thromboembolie ou une CIVD. Dans chacun de ces cas, il faut peser soigneusement les avantages du traitement par BeneFIX par rapport aux risques de telles complications.

Hématologie
Voir APPAREIL CARDIOVASCULAIRE.

Fonction hépato-biliaire et pancréatique
Voir APPAREIL CARDIOVASCULAIRE.

Système immunitaire
Des anticorps neutralisants (inhibiteurs) ont été décelés chez des patients traités par des produits à base de facteur IX. Comme c'est le cas pour tous ces produits, les patients traités par BeneFIX doivent faire l'objet d'une surveillance pour déceler toute apparition d'inhibiteurs du facteur IX. Les porteurs d'inhibiteurs du facteur IX pourraient courir un risque accru d'anaphylaxie lors de l'administration ultérieure de facteur IX[2]. Les patients qui manifestent des réactions allergiques doivent faire l'objet d'un examen à la recherche d'inhibiteurs. Des données préliminaires laissent entrevoir une corrélation possible entre la présence de délétions majeures dans le gène du facteur IX d'un patient et un risque accru de formation d'inhibiteur et d'apparition de réactions aiguës d'hypersensibilité. Les patients qu'on sait porteurs de telles mutations majeures doivent donc faire l'objet d'une étroite surveillance quant à l'apparition de signes et symptômes de réactions aiguës d'hypersensibilité, en particulier au cours des premières phases d'exposition au

produit. Étant donné le risque de réaction allergique avec les concentrés de facteur IX, les premières injections de facteur IX (de 10 à 20 environ) doivent se faire sous surveillance médicale dans un centre pouvant procurer les soins nécessaires en cas de réaction allergique.

Considérations périopératoires
Voir APPAREIL CARDIOVASCULAIRE.

Appareil urinaire
Un syndrome néphrotique a été signalé à la suite de l'induction d'une immunotolérance par des produits à base de facteur IX chez des patients atteints d'hémophilie B porteurs d'inhibiteurs de facteur IX et ayant des antécédents de réactions allergiques à ce facteur de coagulation. L'innocuité et l'efficacité de BeneFIX employé pour induire une immunotolérance ne sont pas établies.

Douze jours après l'administration d'une dose de BeneFIX pour réprimer un épisode hémorragique, un infarctus rénal est survenu chez un patient séropositif pour l'hépatite C. La relation entre l'infarctus et l'administration antérieure de BeneFIX est incertaine, mais le chercheur l'a jugée improbable et le patient a poursuivi le traitement par BeneFIX.

Appareil respiratoire
Il faut avertir les patients des premiers signes et symptômes de réactions d'hypersensibilité, notamment : éruptions urticariennes, urticaire généralisée, frissons, bouffées vasomotrices, œdème de Quincke, oppression thoracique, dyspnée, respiration sifflante, lipothymie, hypotension, tachycardie et anaphylaxie. Il faut leur donner la consigne d'arrêter de prendre leur médicament, de communiquer avec leur médecin ou de recourir immédiatement à des soins médicaux d'urgence, selon le type et la gravité de la réaction, si de tels symptômes se manifestent.

Hypersensibilité et résistance
Voir GÉNÉRALITÉS.

Fonctions sexuelles et reproduction
Voir POPULATIONS PARTICULIÈRES.

Peau
Voir HYPERSENSIBILITÉ ET RÉSISTANCE.

Populations particulières
Femmes enceintes ou qui allaitent – Aucune étude des effets de BeneFIX, facteur IX de coagulation (recombinant), sur la reproduction et la lactation n'a été effectuée chez les animaux. On ignore si BeneFIX a un effet quelconque sur la capacité de reproduction ou s'il est nocif pour le fœtus chez la femme enceinte. BeneFIX ne doit donc être administré à une femme enceinte ou qui allaite que s'il est clairement indiqué.

Enfants et adolescents – BeneFIX a fait l'objet d'études d'innocuité, d'efficacité et de pharmacocinétique chez des enfants et des adolescents traités et non traités précédemment.

Des études de pharmacocinétique ont été effectuées pendant des périodes allant jusqu'à 24 mois chez 19 enfants et adolescents (de 4 à < 15 ans) traités précédemment. L'activité du facteur IX circulant a augmenté en moyenne de 0,7 ± 0,2 UI/dL par UI/kg de facteur injecté (intervalle de 0,3 à 1,1 UI/dL par UI/kg). La demi-vie biologique moyenne était de 20,2 ± 4,0 h (intervalle de 14 à 28 h).

Cinquante-huit (58) patients non traités précédemment (PNTP), âgés de moins de 15 ans au départ (3 nouveau-nés [0 à < 1 mois], 45 nourrissons [≥ 1 mois à < 2 ans], 9 enfants [≥ 2 ans à < 12 ans] et 1 adolescent [> 12 ans]) ont fait l'objet d'au moins une évaluation de la récupération en l'espace de 30 minutes après la perfusion, en présence ou en l'absence d'hémorragie pendant l'étude. L'activité du facteur IX circulant a augmenté en moyenne de 0,7 ± 0,3 UI/dL par UI/kg de facteur injecté (intervalle de 0,2 à 2,1 UI/dL par UI/kg). De plus, il n'y a pas eu de différence dans les récupérations étudiées par tranches d'âge entre les nourrissons (0,7 ± 0,4 UI/dL par UI/kg; intervalle de 0,2 à 2,1 UI/dL par UI/kg) et les enfants (0,7 ± 0,2 UI/dL par UI/kg; intervalle de 0,2 à 1,5 UI/dL par UI/kg). Les récupérations dans ces tranches d'âges concordaient avec celles de l'étude chez les PNTP dans leur ensemble. La taille de l'échantillon était insuffisante pour effectuer une analyse dans les groupes de nouveau-nés et d'adolescents. Les données de 57 patients ayant fait l'objet de multiples évaluations de la récupération pendant une durée allant jusqu'à 60 mois indiquent une augmentation moyenne constante de la récupération du facteur IX au fil du temps.

Personnes âgées – Les essais cliniques de BeneFIX ne comprenaient pas assez de personnes âgées de 65 ans et plus pour déterminer si elles y réagissaient différemment des sujets plus jeunes. Comme c'est le cas pour tout patient traité par BeneFIX, il faut individualiser la posologie de chaque personne âgée.

Surveillance et examens de laboratoire

Une correction temporaire du temps de céphaline a été observée. Aucun effet n'est apparu sur le temps de Quick normal. On n'a pas non plus observé d'augmentation significative du fibrinopeptide A ni des fragments F1 et F2 de prothrombine.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu général des effets indésirables du médicament

Comme avec tout produit pour injection intraveineuse contenant des protéines, les réactions suivantes peuvent apparaître après l'administration : céphalées, fièvre, frissons, bouffées vasomotrices, nausées, vomissements, léthargie ou manifestations de réactions allergiques. En présence de signes de réaction aiguë d'hypersensibilité, arrêter rapidement la perfusion et appliquer un traitement de soutien ainsi que les mesures pertinentes pour neutraliser la réaction.

Effets indésirables du médicament dans les essais cliniques

Au cours des essais cliniques sans insu, non contrôlés, évaluant l'administration de BeneFIX, facteur IX de coagulation (recombinant), à des patients traités précédemment (PTP), on a relevé 131 effets indésirables ayant un lien certain, probable, possible ou inconnu avec le traitement par BeneFIX chez 27 des 65 patients (certains ont signalé plusieurs effets) ayant reçu

7 573 perfusions en tout. Le tableau I ci-dessous résume ces effets.

Tableau I – Effets indésirables signalés chez les PTP*

Réaction	Nombre total de manifestations ayant un lien certain, probable, possible ou inconnu avec le traitement (n = 129)	Nombre et pourcentage de patients pour qui ces effets ont été signalés (n = 65)	Nombre et pourcentage de perfusions en association temporelle avec la réaction[1] (n = 7 573)
Nausées	27	4 (6,2 %)	27 (0,36 %)
Altération du goût	14	3 (4,6 %)	19 (0,25 %)
Hypoxie (envie de tousser avec hypoxémie)	11	1 (1,5 %)	11 (0,15 %)
Réaction au point d'injection	11	5 (7,7 %)	12 (0,16 %)
Douleur au point d'injection	10	4 (6,2 %)	16 (0,21 %)
Céphalée	10	7 (10,8 %)	13 (0,17 %)
Étourdissements	7	5 (7,7 %)	8 (0,11 %)
Rhinite allergique	7	3 (4,6 %)	9 (0,12 %)
Douleur (sensation de brûlure dans les mâchoires et le crâne)	6	1 (1,5 %)	7 (0,09 %)
Éruption cutanée	6	5 (7,7 %)	7 (0,09 %)
Urticaire	3	2 (3,1 %)	3 (0,04 %)
Bouffées vasomotrices	3	2 (3,1 %)	4 (0,05 %)
Fièvre	2	2 (3,1 %)	2 (0,03 %)
Tremblement	2	2 (3,1 %)	1 (0,01 %)
Inhibiteur de facteur IX[2]	1	1 (1,5 %)	2 (0,03 %)
Oppression thoracique	1	1 (1,5 %)	4 (0,05 %)
Somnolence	1	1 (1,5 %)	1 (0,01 %)
Troubles visuels	1	1 (1,5 %)	1 (0,01 %)
Cellulite au point d'injection i.v.	1	1 (1,5 %)	7 (0,09 %)
Phlébite au point d'injection i.v.	1	1 (1,5 %)	7 (0,09 %)
Toux sèche	1	1 (1,5 %)	0 (0,00 %)
Réaction allergique	1	1 (1,5 %)	1 (0,01 %)
Diarrhée	1	1 (1,5 %)	1 (0,01 %)
Trouble pulmonaire	1	1 (1,5 %)	1 (0,01 %)
Vomissement	1	1 (1,5 %)	1 (0,01 %)
Infarctus rénal[3]	1	1 (1,5 %)	1 (0,01 %)
Total	131	27/65 (41,5 %)	148/7 573 (2,2 %)

* Plusieurs effets mentionnés dans le tableau peuvent avoir été associés à une même perfusion; toutefois, le total correspond au nombre réel de perfusions administrées.

1 Effets survenant moins de 72 heures après la perfusion.

2 Formation passagère de faible titre d'inhibiteur.

3 L'infarctus rénal est survenu chez un sujet séropositif pour l'hépatite C douze jours après l'administration d'une dose de BeneFIX pour un épisode hémorragique. La relation entre l'infarctus et l'administration antérieure de BeneFIX est incertaine (voir PRÉCAUTIONS, Généralités).

Un sujet a abandonné le traitement par BeneFIX à cause de symptômes pulmonaires de type allergique.

Chez les 63 PNTP ayant reçu 5 538 perfusions en tout, on a relevé 22 effets indésirables dont le lien avec BeneFIX était certain, probable, possible ou inconnu. Le tableau II résume ces effets.

Tableau II – Effets indésirables signalés chez les PNTP*

Réaction	Nombre total de manifestations ayant un lien certain, probable, possible ou inconnu avec le traitement (n = 22)	Nombre et pourcentage de patients pour qui ces effets ont été signalés (n = 63)	Nombre et pourcentage de perfusions en association temporelle avec la réaction[1] (n = 5 538)
Diarrhée	5	1 (1,6 %)	11 (0,20 %)
Urticaire	3	3 (4,8 %)	3 (0,05 %)
Inhibiteurs de facteur IX[2]	2	2 (3,2 %)	4 (0,07 %)
Dyspnée (détresse respiratoire)	2	2 (3,2 %)	2 (0,04 %)
Élévation des phosphatases alcalines	1	1 (1,6 %)	3 (0,05 %)
Élévation de l'ALT	1	1 (1,6 %)	0 (0,00 %)
Éruption sur le corps	1	1 (1,6 %)	1 (0,02 %)
Élévation de l'AST	1	1 (1,6 %)	0 (0,00 %)
Frissons	1	1 (1,6 %)	3 (0,05 %)
Réaction de photosensibilité	1	1 (1,6 %)	0 (0,00 %)
Réaction au point d'injection	1	1 (1,6 %)	2 (0,04 %)
Séroconversion au VHA[3]	1	1 (1,6 %)	2 (0,04 %)
Séroconversion au parvovirus B19[4]	1	1 (1,6 %)	1 (0,02 %)
Asthme	1	1 (1,6 %)	1 (0,02 %)
Total	22	11/63 (17,5 %)	27/5 538 (0,60 %)

* Plusieurs effets mentionnés dans le tableau peuvent avoir été associés à une même perfusion; toutefois, le total correspond au nombre réel de perfusions administrées.

1. Effets survenus moins de 72 heures après la perfusion.
2. Formation de titre élevé d'inhibiteurs chez deux sujets pendant le traitement par BeneFIX.
3. Le lien entre la séroconversion au VHA et BeneFIX est inconnu. Une séroconversion a été observée deux fois chez le même patient, mais elle était négative lors de la dernière visite. Le patient ne présentait pas de signe clinique ou d'anomalie dans le rapport de laboratoire associé à une infection évolutive.
4. Le lien entre la séroconversion au parvovirus B19 et BeneFIX est inconnu. Il est peu probable que la séroconversion soit reliée à BeneFIX étant donné la fréquence de l'infection extrahospitalière et les mesures de sécurité virale appliquées à la fabrication du produit.

Effets indésirables moins fréquents dans les essais cliniques (< 1 %)

Sous ce titre, les catégories de fréquence et les termes utilisés pour les désigner sont comme suit :

Peu fréquent : ≥ 0,1 % et < 1 %
Rare : ≥ 0,01 % et < 0,1 %
Très rare : < 0,01 %

Corps entier

Rares **Hypersensibilité ou réactions allergiques (comprenant, notamment, des éruptions urticariennes, une urticaire généralisée, des frissons, des bouffées vasomotrices, un œdème de Quincke, une oppression thoracique, un laryngospasme, un bronchospasme, une dyspnée, une respiration sifflante, une lipothymie, une hypotension, une tachycardie et une anaphylaxie)**

Troubles du système nerveux

Peu fréquents	**Étourdissement, céphalée**

Troubles cardiaques

Rares	**Hypotension, tachycardie**

Troubles vasculaires

Rare	**Phlébite au point d'injection**

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Rare	**Détresse respiratoire**
Très rare	**Toux sèche**

Troubles gastro-intestinaux

Peu fréquentes	**Nausées**
Rares	**Vomissements**

Peau

Rares	**Œdème de Quincke, cellulite au point d'injection, urticaire, éruption cutanée**

Sens

Peu fréquente	**Altération du goût**

Troubles généraux et état au point d'injection

Peu fréquentes	**Réaction au point d'injection** (prurit au point de perfusion, érythème au point de perfusion), **douleur au point de perfusion** (irritation au point de perfusion)
Rare	**Fièvre**

Anomalies des résultats des examens hématologiques et biochimiques

Une correction temporaire du temps de céphaline a été observée. Aucun effet n'est apparu sur le temps de Quick normal. On n'a pas non plus observé d'augmentation significative du fibrinopeptide A ni des fragments F1 et F2 de prothrombine.

Effets indésirables signalés en pharmacovigilance

La pharmacovigilance après commercialisation a permis de relever les effets indésirables suivants pour BeneFIX ainsi que pour d'autres concentrés de facteur IX d'origine plasmatique :

récupération insuffisante du facteur IX, effet thérapeutique insuffisant, apparition d'inhibiteurs, anaphylaxie, œdème laryngé, œdème de Quincke, cyanose, dyspnée, hypotension, vision floue et thrombose.

Des rapports de pharmacovigilance ont fait état de troubles thrombotiques chez des patients auxquels on administrait une perfusion continue de BeneFIX par un cathéter veineux central, y compris le syndrome de la veine cave supérieure, potentiellement mortel, chez les nouveau-nés gravement malades. Des cas de thrombophlébite périphérique et de thrombose veineuse profonde (TVP) ont également été signalés. Dans certains de ces cas, on avait administré BeneFIX par perfusion continue, ce qui n'est pas un mode d'administration approuvé.

En cas d'apparition d'une réaction indésirable qu'on suppose être reliée à l'administration de BeneFIX, il faut diminuer le débit de la perfusion ou arrêter celle-ci.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Généralités
On ne connaît aucune interaction entre les produits à base de facteur IX de coagulation (recombinant) et d'autres médicaments.

Interactions entre le médicament et les examens de laboratoire
On ne connaît aucune interaction entre les produits à base de facteur IX de coagulation (recombinant) et des méthodes de laboratoire.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie
Le traitement doit être instauré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'hémophilie B.

Tous les produits à base de facteur IX, y compris BeneFIX, exigent une adaptation individuelle de la posologie. La posologie et la durée du traitement dépendent du degré de déficit en facteur IX, de la localisation et de l'ampleur de l'hémorragie ainsi que de l'état clinique du patient. La posologie de BeneFIX peut différer de celle des concentrés de facteur IX d'origine plasmatique.

Pour s'assurer que l'activité en facteur IX a atteint un taux satisfaisant, une surveillance précise est recommandée par une méthode de dosage de cette activité, en particulier dans les cas d'intervention chirurgicale. Pour adapter la posologie comme il convient, il faut augmenter graduellement la dose en tenant compte de l'activité du facteur IX, des paramètres pharmacocinétiques (tels que la demi-vie et la récupération) et de l'état clinique du patient.

Dans une étude pharmacocinétique croisée, à répartition aléatoire, ayant porté sur 11 patients, la récupération avec BeneFIX a été inférieure à celle obtenue avec un lot unique de facteur IX d'origine plasmatique hautement purifié. Dans les essais cliniques d'efficacité, on a d'abord administré la même dose de BeneFIX que celle de facteur IX d'origine plasmatique utilisée

précédemment. Même en l'absence d'inhibiteur de facteur IX, il a fallu augmenter la dose pour environ la moitié des sujets de ces essais. Afin d'obtenir l'effet clinique désiré, il faut donc augmenter graduellement la dose initiale lorsque c'est nécessaire. Comme c'est le cas avec certains concentrés de facteur IX d'origine plasmatique, les patients qui figurent à l'extrémité inférieure de la récupération du facteur IX observée peuvent nécessiter une augmentation graduelle de la dose atteignant jusqu'à deux fois la dose initiale calculée empiriquement afin d'obtenir l'élévation souhaitée du taux d'activité circulante du facteur IX.

Méthode de calcul de la dose

La formule suivante indique la méthode de calcul de la dose de facteur IX à administrer.

Nombre d'UI de facteur IX nécessaire	**=**	**Poids corporel (kg)**	**x**	**Augmentation de facteur IX désirée (% ou UI/dL)**	**x**	**Inverse de la récupération observée (UI/kg par UI/dL)**

La présence d'inhibiteurs peut exiger des doses plus élevées.

Adultes

Chez les adultes traités précédemment (PTP), une unité internationale de BeneFIX par kilogramme de poids corporel augmente, en moyenne, l'activité circulante du facteur IX de 0,8 ± 0,2 UI/dL (intervalle de 0,4 à 1,4 UI/dL). En supposant une augmentation moyenne du facteur IX de 0,8 UI/dL par UI/kg de poids corporel de facteur IX injecté, on peut estimer la dose à administrer à l'aide de la formule suivante :

Nombre d'UI de facteur IX nécessaire	**=**	**Poids corporel (kg)**	**x**	**Augmentation de facteur IX désirée (% ou UI/dL)**	**x**	**1,2 (UI/kg par UI/dL)**

Enfants (< 15 ans)

Chez les enfants, une unité internationale de BeneFIX par kilogramme de poids corporel augmente, en moyenne, l'activité circulante du facteur IX de 0,7 ± 0,3 UI/dL (intervalle de 0,2 à 2,1 UI/dL). En supposant une augmentation moyenne du facteur IX de 0,7 UI/dL par UI/kg de poids corporel de facteur IX injecté, on peut estimer la dose à administrer à l'aide de la formule suivante :

Nombre d'UI de facteur IX nécessaire	**=**	**Poids corporel (kg)**	**x**	**Augmentation de facteur IX désirée (% ou UI/dL)**	**x**	**1,4 (UI/kg par UI/dL)**

Posologie dans les cas d'épisodes hémorragiques et de chirurgie

Le tableau suivant[3] peut servir de guide posologique pour réprimer les épisodes hémorragiques ou en cas d'intervention chirurgicale.

Type d'hémorragie	Taux d'activité du facteur IX circulant nécessaire (% ou UI/dL)	Intervalle posologique (heures)	Durée du traitement (jours)
Hémorragies mineures			
Hémarthrose sans complication, hémorragie superficielle musculaire ou des tissus mous	20 à 30	12 à 24 h	1 à 2 jours
Hémorragies modérées			
Hémorragie intramusculaire ou des tissus mous avec dissection, hémorragie des muqueuses, extractions dentaires ou hématurie	25 à 50	12 à 24 h	Continuer le traitement jusqu'à l'arrêt de l'hémorragie et l'apparition de la cicatrisation; de 2 à 7 jours environ
Hémorragies majeures			
Hémorragies pharyngienne, rétropharyngienne, rétropéritonéale, dans le SNC, en chirurgie	50 à 100	12 à 24 h	7 à 10 jours

[3] Adapté de Roberts et Eberst.

Posologie pour la prophylaxie

BeneFIX peut être administré pour la prophylaxie à long terme des hémorragies chez les patients atteints d'une hémophilie B grave. Dans le cadre d'une étude clinique sur la prophylaxie secondaire systématique, des patients adultes traités précédemment ont reçu une dose moyenne de 40 UI/kg (min.-max. : 13-78 UI/kg) tous les 3 ou 4 jours. Les patients plus jeunes pourraient avoir besoin de doses plus rapprochées ou plus élevées (voir **ÉTUDES CLINIQUES**).

Administration (injection intraveineuse)

BeneFIX est administré par perfusion après reconstitution avec une solution de chlorure de sodium à 0,234 %.

BeneFIX doit être administré au moyen du nécessaire à perfusion fourni dans la trousse et de la seringue préremplie de diluant fournie ou d'une seringue stérile en plastique à usage unique. De plus, il faut prélever la solution de la fiole à l'aide de l'adaptateur fourni.

Des directives détaillées sur la préparation et l'administration figurent dans la Partie III : Renseignements pour le consommateur.

Reconstituer la poudre lyophilisée pour injection BeneFIX avec le diluant (solution de chlorure de sodium à 0,234 %) contenu dans la seringue préremplie fournie. Agiter doucement la fiole par un mouvement de rotation jusqu'à ce que la poudre soit dissoute.

Après la reconstitution, aspirer la solution dans la seringue. La solution doit être limpide et incolore. Jeter la solution si des particules ou un changement de couleur sont observés.

Remarque : Une agglutination de globules rouges dans le tube ou la seringue a été rapportée avec l'administration de BeneFIX. Aucune réaction indésirable en rapport avec cette observation n'a été signalée. Pour réduire les risques d'une telle agglutination, il importe de limiter la quantité de sang susceptible d'entrer dans le tube. Le sang ne doit pas pénétrer dans la seringue. Si l'on observe une agglutination de globules rouges dans le tube ou la seringue, jeter tout le matériel (tube, seringue et solution BeneFIX) et reprendre l'administration avec un nouvel emballage.

La solution de BeneFIX reconstitué doit être injectée par voie intraveineuse en quelques minutes. Le débit de perfusion dépend du degré de tolérance du patient.

La solution de BeneFIX reconstitué contient du polysorbate 80, qui a pour effet connu d'augmenter la vitesse d'extraction du phtalate de bis(2-éthylhexyle) à partir du polychlorure de vinyle (PVC). Pendant la préparation et l'administration de BeneFIX, il faut tenir compte de cet effet et du temps que la solution reste dans le sac de PVC après sa reconstitution. Il est important de suivre fidèlement les recommandations figurant sous POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

Note : La tubulure à perfusion comprise dans cette trousse ne renferme pas de DEHP.

Jeter tout reste de solution, les fioles vides et les aiguilles et seringues utilisées dans un contenant destiné à recueillir les déchets pouvant être dangereux s'ils ne sont pas manipulés avec précaution.

Le peu d'évaluations effectuées jusqu'à maintenant dans le cadre d'essais cliniques ne permet pas de justifier l'administration de BeneFIX en perfusion continue. BeneFIX ne doit être reconstitué qu'avec le diluant fourni. BeneFIX ne doit pas être mélangé au dextrose à 5 % pour injection ou à toute autre solution pour usage parentéral.

SURDOSAGE

On ne connaît aucun symptôme de surdosage.

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

BeneFIX contient du facteur IX de coagulation recombinant (nonacog alfa). Le facteur IX de coagulation recombinant est une glycoprotéine constituée d'une seule chaîne de masse moléculaire d'environ 55 000 daltons, faisant partie des facteurs de coagulation dépendant de la vitamine K qu'on nomme sérine-protéases. Le facteur IX de coagulation recombinant constitue

une thérapeutique à base d'une protéine produite par recombinaison de l'ADN, possédant des caractéristiques structurelles et fonctionnelles similaires à celles du facteur IX endogène. Le facteur IX est activé par le complexe facteur tissulaire-facteur VII dans la voie extrinsèque et par le facteur XIa dans la voie intrinsèque de la coagulation. Le facteur IX activé, associé au facteur VIII activé, active le facteur X. Il en résulte la conversion de la prothrombine en thrombine. La thrombine transforme alors le fibrinogène en fibrine, ce qui permet la formation du caillot. L'activité du facteur IX est absente ou considérablement réduite chez les patients atteints d'hémophilie B, qui peuvent nécessiter un traitement substitutif.

L'hémophilie B est un trouble héréditaire de la coagulation sanguine lié au sexe, causé par un déficit en facteur IX, qui entraîne des hémorragies abondantes dans les articulations, les muscles ou les organes internes, spontanément ou à la suite de blessures par accident ou d'interventions chirurgicales. Le traitement substitutif augmente les taux plasmatiques de facteur IX, ce qui permet de corriger temporairement le déficit et de diminuer la tendance aux hémorragies.

Pharmacodynamie

Le facteur IX est activé par le complexe facteur tissulaire-facteur VII dans la voie extrinsèque et par le facteur XIa dans la voie intrinsèque de la coagulation. Le facteur IX activé, associé au facteur VIII activé, active le facteur X. Il en résulte la conversion de la prothrombine en thrombine. La thrombine transforme alors le fibrinogène en fibrine, ce qui permet la formation du caillot.

Le déficit en facteur IX caractérise l'hémophilie B et les déficits en facteur IX acquis. L'administration de BeneFIX, facteur IX de coagulation (recombinant), augmente les taux plasmatiques de facteur IX et peut corriger temporairement le défaut de coagulation chez les patients atteints de ces affections.

Pharmacocinétique

Après l'administration d'une dose unique par voie intraveineuse (i.v.) de 50 UI/kg de BeneFIX, facteur IX de coagulation (recombinant), à 37 adultes traités précédemment (> 15 ans), par perfusion de 10 minutes, l'activité en facteur IX circulant a augmenté en moyenne, à partir du taux avant perfusion, de 0,8 ± 0,2 UI/dL par UI/kg de facteur IX injecté (intervalle de 0,4 à 1,4 UI/dL par UI/kg), avec une demi-vie biologique moyenne de 18,8 ± 5,4 h (intervalle de 11 à 36 h). Les examens ultérieurs effectués jusqu'à 24 mois après l'administration ont donné des paramètres pharmacocinétiques semblables aux premiers résultats.

Dans l'étude de pharmacocinétique, croisée et à répartition aléatoire, menée chez des patients traités précédemment (PTP), la récupération *in vivo* avec BeneFIX a été significativement moindre sur le plan statistique (inférieure de 28 %) que la récupération obtenue avec un facteur IX d'origine plasmatique hautement purifié. Il n'y a pas eu de différence notable dans la demi-vie biologique. Il a été mis en évidence que cette récupération plus faible s'expliquerait, en partie, par des différences de structure entre la molécule de facteur IX recombinant et celle de facteur IX d'origine plasmatique.

Les renseignements particuliers se rapportant à la pharmacologie pédiatrique se trouvent sous la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières.

Populations et situations particulières

Enfants – Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières.

Personnes âgées – Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières.

Insuffisance hépatique – Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépato-biliaire et pancréatique.

Insuffisance rénale – Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépato-biliaire et pancréatique.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Produit dans son emballage d'origine – BeneFIX, facteur IX de coagulation (recombinant), peut être conservé à la température ambiante ou au réfrigérateur (soit entre 2 et 30°C).

Le gel doit être évité pour que la seringue de diluant ne soit pas endommagée.

Ne pas utiliser BeneFIX après la date de péremption indiquée sur l'étiquette.

Produit reconstitué – BeneFIX ne contient aucun agent de conservation et doit être utilisé dans les trois heures suivant la reconstitution.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Solutions reconstituées

Des directives détaillées sur la préparation et l'administration figurent dans la Partie III : Renseignements pour le consommateur. Les patients doivent suivre la méthode de reconstitution et le mode d'emploi qui leur sont recommandés par leur médecin.

Toujours bien se laver les mains avant d'effectuer les opérations suivantes. Pendant la reconstitution du produit, il faut respecter les conditions d'asepsie.

BeneFIX, facteur IX de coagulation (recombinant), doit être administré par perfusion après reconstitution avec une solution de chlorure de sodium à 0,234 % (diluant).

BeneFIX doit être administré dans les trois heures suivant la reconstitution. La solution reconstituée peut rester à la température ambiante en attendant son administration.

Produits à usage parentéral (pour reconstitution avant l'emploi)

Taille de la fiole	Volume de diluant à ajouter dans la fiole	Concentration nominale par millilitre
250 UI	5 mL	50 UI
500 UI	5 mL	100 UI
1 000 UI	5 mL	200 UI
2 000 UI	5 mL	400 UI
3 000 UI	5 mL	600 UI

À reconstituer avec une solution de chlorure de sodium à 0,234 % (USP)

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

BeneFIX, facteur IX de coagulation (recombinant), est fourni en fioles unidoses à teneur nominale de 250, 500, 1 000, 2 000 ou 3 000 UI par fiole. Chaque fiole est accompagnée d'une seringue préremplie de solvant (5 mL de solution stérile de chlorure de sodium à 0,234 % injectable pour la reconstitution), d'un piston, d'un adaptateur stérile pour la reconstitution, d'un nécessaire à perfusion stérile, de deux (2) tampons d'alcool, d'un pansement adhésif et d'un tampon de gaze. L'activité réelle en facteur IX figure en UI sur l'étiquette de chaque fiole. Avant l'emploi, le lyophilisat des fioles de 250, 500, 1 000, 2 000 et 3 000 UI est reconstitué avec 5 mL de solution de chlorure de sodium à 0,234 %. Les produits ainsi reconstitués contiennent, respectivement, environ 50, 100, 200, 400 et 600 UI/mL de facteur IX.

Après reconstitution du produit lyophilisé, les concentrations d'excipients sont : 0,234 % de chlorure de sodium, 8 mM de L-histidine, 0,8 % de sucrose, 208 mM de glycine et 0,004 % de polysorbate 80.

BeneFIX est conditionné dans des fioles de verre du type I USP de 10 mL, obturées à l'aide d'un bouchon de caoutchouc gris de 20 mm de diamètre et d'une capsule détachable de 20 mm de diamètre.

PARTIE II – RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

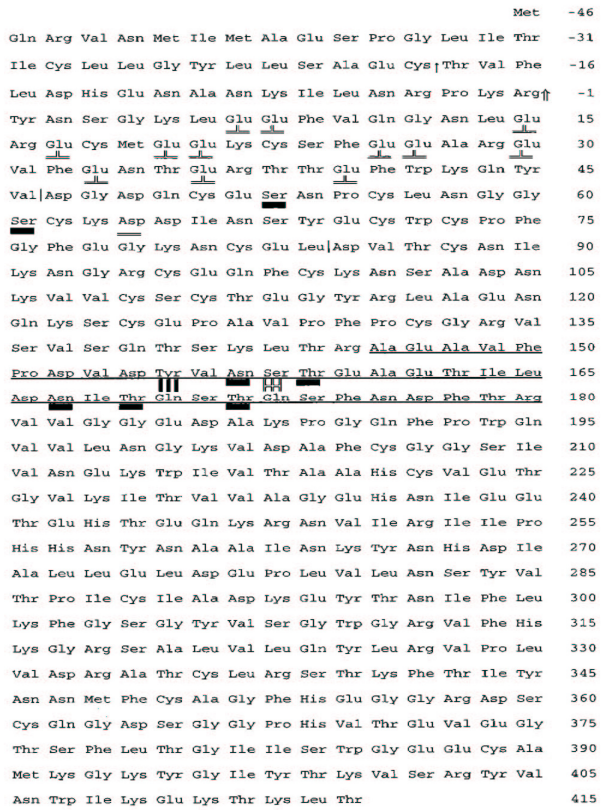
Substance médicamenteuse

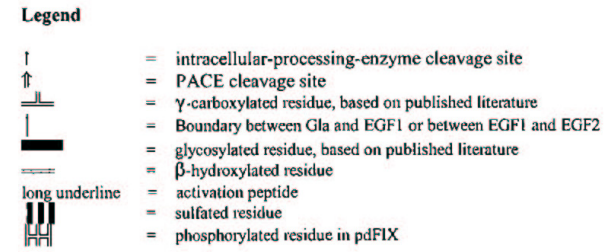
Dénomination commune : facteur IX de coagulation (recombinant)

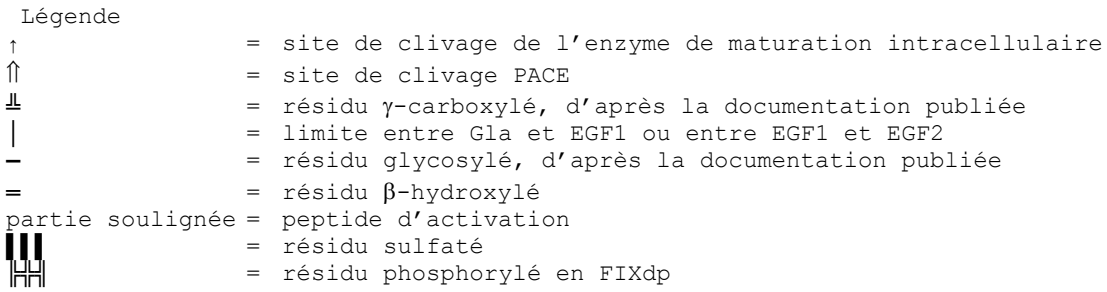
Dénomination chimique : facteur IX de coagulation (recombinant)

Formule et masse moléculaires – La formule moléculaire de BeneFIX, en supposant 11 liaisons disulfure, 12 résidus Gla sans autre modification post-traductionnelle, est $C_{2053}H_{3114}N_{558}O_{665}S_{25}$. Le facteur IX de coagulation (recombinant) est une glycoprotéine de masse moléculaire d'environ 55 000 daltons, constituée d'une seule chaîne de 415 acides aminés.

Formule développée :


Met -46
Gln Arg Val Asn Met Ile Met Ala Glu Ser Pro Gly Leu Ile Thr -31
Ile Cys Leu Leu Gly Tyr Leu Leu Ser Ala Glu Cys↑Thr Val Phe -16
Leu Asp His Glu Asn Ala Asn Lys Ile Leu Asn Arg Pro Lys Arg⇑ -1
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu 15
Arg Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu 30
Val Phe Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr 45
Val|Asp Gly Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly 60
Ser Cys Lys Asp Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe 75
Gly Phe Glu Gly Lys Asn Cys Glu Leu|Asp Val Thr Cys Asn Ile 90
Lys Asn Gly Arg Cys Glu Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn 105
Lys Val Val Cys Ser Cys Thr Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn 120
Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val 135
Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr Arg Ala Glu Ala Val Phe 150
Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu Ala Glu Thr Ile Leu 165
Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn Asp Phe Thr Arg 180
Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe Pro Trp Gln 195
Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly Ser Ile 210
Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu Thr 225
Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro 255
His His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile 270
Ala Leu Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val 285
Thr Pro Ile Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu 300
Lys Phe Gly Ser Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His 315
Lys Gly Arg Ser Ala Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu 330
Val Asp Arg Ala Thr Cys Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr 345
Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser 360
Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Val Thr Glu Val Glu Gly 375
Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser Trp Gly Glu Glu Cys Ala 390
Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys Val Ser Arg Tyr Val 405
Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr 415


Legend
= intracellular-processing-enzyme cleavage site
= PACE cleavage site
= γ-carboxylated residue, based on published literature
= Boundary between Gla and EGF1 or between EGF1 and EGF2
= glycosylated residue, based on published literature
= β-hydroxylated residue
long underline = activation peptide
= sulfated residue
= phosphorylated residue in pdFIX


Légende
= site de clivage de l'enzyme de maturation intracellulaire
= site de clivage PACE
= résidu γ-carboxylé, d'après la documentation publiée
= limite entre Gla et EGF1 ou entre EGF1 et EGF2
= résidu glycosylé, d'après la documentation publiée
= résidu β-hydroxylé
partie soulignée = peptide d'activation
= résidu sulfaté
= résidu phosphorylé en FIXdp

Propriétés physicochimiques – La substance médicamenteuse du facteur IX de coagulation (recombinant) est une solution contenant du FIXr, de la glycine, de l'histidine, du sucrose et du polysorbate 80. La solution est limpide, incolore et essentiellement exempte de particules clairement visibles.

Sous forme lyophilisée, le concentré de FIXr se présente comme un amas solide blanc contenant le FIXr et les excipients (glycine, histidine, sucrose et polysorbate 80). Il est essentiellement exempt de particules clairement visibles. Après reconstitution, la solution de FIXr est limpide, incolore et essentiellement exempte de particules clairement visibles.

Caractéristiques du produit

Le facteur IX de coagulation (recombinant) est une glycoprotéine de masse moléculaire d'environ 55 000 daltons, constituée d'une seule chaîne de 415 acides aminés. Cette glycoprotéine comporte une séquence primaire d'acides aminés identique à la forme allélique Ala[148] du facteur IX d'origine plasmatique, avec des caractéristiques structurelles et fonctionnelles similaires à celles du facteur IX endogène.

Le facteur IX de coagulation (recombinant) est fabriqué à partir d'une lignée de cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) génétiquement modifiées. Il est établi que cette lignée, qui a fait l'objet d'une caractérisation complète, est exempte d'agents infectieux. Les cytothèques où ces cellules sont gardées ne contiennent aucun produit du sang ni du plasma. Les cellules CHO sécrètent le facteur IX recombinant dans un milieu de culture bien défini, exempt de protéines d'origine animale ou humaine. La purification du facteur IX recombinant se fait par chromatographie n'utilisant pas d'anticorps monoclonaux, ce qui donne un produit actif d'une très

grande pureté. Comme mesure de sécurité supplémentaire contre les virus, BeneFIX subit un procédé de filtration sur membrane qui élimine les molécules de poids moléculaire apparent supérieur à 70 000 daltons (cas des grosses protéines et des particules virales). L'électrophorèse de BeneFIX sur gel de polyacrylamide en présence de SDS montre qu'il n'est essentiellement composé que d'un seul constituant. L'activité en facteur IX (exprimée en unités internationales ou UI) est déterminée par un test de coagulation *in vitro* à phase unique basé sur l'étalon international de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour les concentrés de facteur IX. Une unité internationale correspond à l'activité du facteur IX présente dans un millilitre de plasma humain normal provenant d'un groupe de donneurs. L'activité spécifique de BeneFIX est supérieure ou égale à 200 UI par milligramme de protéine. BeneFIX n'est pas dérivé de sang humain et ne contient aucun agent de conservation ni aucun adjuvant d'origine animale ou humaine. BeneFIX est intrinsèquement exempt de tout risque de transmission d'agents pathogènes hématogènes humains tels que le VIH, les virus de l'hépatite et les parvovirus.

ÉTUDES CLINIQUES

Dans quatre essais cliniques de BeneFIX, facteur IX de coagulation (recombinant), on a administré plus de 28 millions d'unités internationales de BeneFIX, pendant une période allant jusqu'à 64 mois, à 128 patients : 56 patients traités précédemment (PTP), 9 patients n'ayant participé qu'à l'essai chirurgical et 63 patients non traités précédemment (PNTP). Ces essais comprenaient 121 patients non porteurs du VIH et 7 patients porteurs du VIH.

Cinquante-six PTP ont reçu environ 20,9 millions d'unités internationales de BeneFIX dans deux essais cliniques. Le nombre médian de jours d'exposition de ces sujets a été de 83,5 jours. Traités pour réprimer des hémorragies au besoin ou à titre préventif, ils ont été suivis pendant une durée médiane de 24 mois (intervalle de 1 à 29 mois; moyenne 23,4 ± 5,3 mois). Cinquante-cinq de ces PTP ont reçu une dose médiane de 42,8 UI/kg (intervalle de 6,5 à 224,6 UI/kg; moyenne, 46,6 ± 23,5 UI/kg) par perfusion pour les épisodes hémorragiques. Tous ont fait l'objet d'une évaluation de l'efficacité. Un patient a abandonné l'essai après un mois de traitement à cause d'épisodes hémorragiques difficiles à réprimer. Il n'avait pas de taux décelable d'inhibiteur. La dose du patient n'avait pas été augmentée suffisamment. Les 55 autres patients ont été traités avec succès. Les épisodes hémorragiques traités avec succès comprenaient des hémarthroses et des hémorragies dans les tissus mous et les muscles. La gravité des épisodes hémorragiques n'était pas indiquée. L'effet du traitement a été jugé « bon » ou « excellent » pour 88 % de l'ensemble des perfusions administrées en vue de réprimer des épisodes hémorragiques. Une seule perfusion de BeneFIX a suffi pour réprimer 81 % des épisodes hémorragiques. Un faible titre d'inhibiteur (maximum 1,2 UB) est apparu de façon passagère chez un patient. Celui-ci avait déjà été traité par des produits d'origine plasmatique sans apparition d'inhibiteur. Il a pu continuer le traitement par BeneFIX sans élévation anamnestique du taux d'inhibiteur ni réaction anaphylactique. Il a cependant fallu augmenter la fréquence d'administration de BeneFIX. Par la suite, l'inhibiteur de facteur IX et son effet sur la demi-vie de BeneFIX ont disparu.

Pendant l'étude, 20 PTP, en tout, ont reçu un traitement par facteur IX recombinant comme

prophylaxie secondaire à intervalle régulier. Dix-neuf d'entre eux l'ont pris comme prophylaxie secondaire systématique (au moins deux fois par semaine) pendant 345 mois-patients au total. La dose moyenne administrée à ces 19 patients était de 40,3 UI/kg, variant de 13 à 78 UI/kg. Un autre patient a reçu le médicament une fois par semaine, à la dose moyenne de 33,3 UI/kg, pendant 21 mois. Le résultat obtenu a été jugé « excellent » ou « efficace » dans 93 % des cas. Ces 20 PTP ont reçu, en tout, 2 985 perfusions de BeneFIX comme prophylaxie systématique. Dans les 48 heures ayant suivi la perfusion, 26 épisodes hémorragiques spontanés, en tout, sont apparus chez sept de ces PTP.

Le traitement hémostatique a fait l'objet d'une évaluation en chirurgie. Vingt-huit patients ont subi 36 interventions chirurgicales. Treize (13) interventions chez 12 patients étaient mineures, soit sept chirurgies dentaires, une biopsie cutanée à l'emporte-pièce, une ablation de kyste, une stérilisation masculine, l'ablation d'un nævus et l'extraction de deux ongles incarnés. Vingt-trois (23) interventions majeures ont été réalisées chez 19 patients, soit une greffe de foie, une splénectomie, trois réparations de hernies inguinales, 11 interventions orthopédiques, le parage d'une plaie au mollet et six extractions dentaires compliquées.

Vingt-trois (23) patients ont subi 27 interventions chirurgicales sous administration substitutive intermittente à hautes doses. La dose périopératoire moyenne (préopératoire et peropératoire) pour ces interventions a été de 85 ± 32,8 UI/kg (intervalle de 25 à 154,9 UI/kg). La dose post-opératoire moyenne (pendant l'hospitalisation et à domicile) a été de 63,1 ± 22,0 UI/kg (intervalle de 28,6 à 129,0 UI/kg).

La dose totale de BeneFIX pendant la période chirurgicale pour les interventions majeures a varié de 4 230 à 385 800 UI. La dose préopératoire pour les interventions majeures a varié de 75 à 155 UI/kg. Neuf des interventions majeures ont été effectuées sous perfusion continue. Après des doses préopératoires en bolus (de 94,1 à 144,5 UI/kg), la perfusion continue de BeneFIX a été administrée au débit médian de 6,7 UI/kg/h (intervalle des débits moyens : 4,3 à 8,6 UI/kg/h, moyenne : 6,4 ± 1,5 UI/kg/h) pour une durée médiane de cinq jours (intervalle de 1 à 11 jours; moyenne de 4,9 ± 3,1 jours). L'administration intermittente à hautes doses et la perfusion continue ont toutes deux permis d'atteindre les taux de facteur IX circulant ciblés pour rétablir et maintenir l'hémostase.

Dans les cas chirurgicaux, l'augmentation médiane de l'activité du facteur IX circulant a été de 0,7 UI/dL par UI/kg de facteur injecté (intervalle de 0,3 à 1,2 UI/dL; moyenne, 0,8 ± 0,2 UI/dL par UI/kg). La demi-vie médiane d'élimination chez les patients chirurgicaux a été de 19,4 h (intervalle de 10 à 37 h; moyenne, 21,3 ± 8,1 h).

L'hémostase s'est maintenue pendant toute la période chirurgicale; un patient a toutefois nécessité l'évacuation d'un hématome au siège de la plaie chirurgicale et un autre patient ayant reçu BeneFIX à la suite d'une extraction dentaire a nécessité une deuxième intervention chirurgicale à cause d'un écoulement à partir du lieu d'extraction. Aucun de ces patients n'a présenté de signe clinique de complication thrombotique. Chez sept patients ayant fait l'objet de dosages du fibrinopeptide A et des fragments de prothrombine F1 et F2 avant la perfusion, entre quatre et huit

heures après la perfusion, puis toutes les 24 heures jusqu'à 96 heures, il n'y a eu aucun signe d'augmentation notable de l'activation de la coagulation. Les données de deux autres sujets ont été jugées non évaluables.

Soixante-trois PNTP ont reçu plus de 6,2 millions d'unités internationales de BeneFIX dans le cadre d'une étude d'innocuité et d'efficacité, sans insu, pour un nombre médian de 89 jours d'exposition. Ces PNTP ont été suivis pendant une période médiane de 37 mois (intervalle de 4 à 64 mois; moyenne, 38,1 ± 16,4 mois). Cinquante-quatre de ces PNTP ont reçu une dose médiane de 62,7 UI/kg (intervalle de 8,2 à 292,0 UI/kg; moyenne, 75,6 ± 42,5 UI/kg) par perfusion pour réprimer les épisodes hémorragiques. Cinquante et un de ces 54 patients ont été traités avec succès. Les hémorragies réprimées comprenaient des hémarthroses et des hémorragies dans les tissus mous et les muscles. La gravité de ces hémorragies n'était pas indiquée. On a obtenu un résultat « excellent » ou « bon » pour 94 % des perfusions administrées comme traitement antihémorragique d'attaque. Une seule perfusion de BeneFIX a suffi pour réprimer 75 % des épisodes hémorragiques. Le traitement n'a pas réussi chez trois des 54 patients, dont un cas d'épisode hémorragique à cause du retard de la perfusion et d'une dose insuffisante et deux cas d'apparition d'inhibiteur. Un patient a présenté un titre élevé d'inhibiteur (maximum, 42 UB) le septième jour d'exposition. Chez le deuxième patient, le titre d'inhibiteur s'est élevé (maximum 18 UB) après 15 jours d'exposition. Ces deux patients ont eu des manifestations allergiques en association temporelle avec la formation d'inhibiteurs.

BeneFIX a été administré comme prophylaxie systématique (primaire ou secondaire) à 32 PNTP. Sur ce nombre, 24 PNTP recevaient le facteur IX recombinant au moins deux fois par semaine pour un total de 2 587 perfusions. La dose moyenne par perfusion était de 72,5 ± 37,1 UI/kg, et la durée moyenne de la prophylaxie a été de 13,4 ± 8,2 mois. Les huit autres PNTP ont reçu le facteur IX recombinant une fois par semaine pour un total de 571 perfusions. La dose moyenne par perfusion a été de 75,9 ± 17,9 UI/kg, et la durée moyenne de la prophylaxie a été de 17,6 ± 7,4 mois. Le résultat du traitement a été jugé « excellent » ou « efficace » dans 98 % des cas. Cinq PNTP ont connu, au total, six épisodes hémorragiques spontanés dans les 48 heures suivant la perfusion.

Vingt-trois PNTP ont reçu BeneFIX à titre de prophylaxie chirurgicale dans le cadre de 30 interventions. Toutes les interventions étaient mineures, sauf deux réparations de hernie. La dose préopératoire en bolus a varié de 32,3 UI/kg à 247,2 UI/kg. La dose périopératoire totale a varié de 385 à 23 280 UI. Pour cinq des interventions chirurgicales, on a eu recours à une perfusion continue de trois à cinq jours. BeneFIX a permis d'atteindre l'hémostase et a été jugé « bon » ou « excellent » dans toutes les évaluations notées.

L'étude 400-WW sur BeneFIX est une étude ouverte, avec répartition aléatoire et à quatre périodes portant sur 50 sujets de 6 à 65 ans (population de l'étude : de 6 à 64 ans) ayant des antécédents documentés d'hémophilie B modérée ou grave (activité du facteur IX ≤ 2 %). Les sujets ont utilisé BeneFIX au besoin pendant 4 mois avant d'être randomisés entre deux traitements prophylactiques d'une durée de 4 mois. Ce traitement a été suivi d'une période de 2 mois durant laquelle les sujets ont encore utilisé BeneFIX au besoin seulement. Les sujets sont

ensuite passés à l'autre traitement prophylactique pour 4 mois. La posologie de BeneFIX utilisée durant les périodes de traitement au besoin et pour le traitement des épisodes hémorragiques survenus durant les périodes de prophylaxie était déterminée par l'investigateur.

Dans le cadre de cette étude, les deux traitements prophylactiques se sont révélés plus efficaces que le traitement au besoin. On n'a pas observé de différence statistiquement significative dans le taux d'hémorragie annualisé (THA) entre les deux traitements prophylactiques (soit 100 UI/kg une fois par semaine et 50 UI/kg deux fois par semaine). Durant les traitements prophylactiques, le THA moyen (± écart type) a été de 4,4 (± 10,0) avec 100 UI/kg une fois par semaine et de 2,8 (± 5,7) avec 50 UI/kg deux fois par semaine, comparativement à 34,3 (± 21,8) et à 31,1 (± 22,0) durant les périodes 1 et 2 de traitement au besoin.

L'efficacité de la prophylaxie par BeneFIX, c'est-à-dire la réduction du nombre d'épisodes hémorragiques, était néanmoins variable d'un sujet à l'autre. Durant la période de prophylaxie à raison de 50 UI/kg deux fois par semaine (qui a varié de 84 à 127 jours), 28 patients sur 43 (65,1 %) n'ont eu aucun épisode hémorragique et 15 (35,9 %) en ont eu (le THA variant de 2,99 à 24,12). Durant la période de prophylaxie à raison de 100 UI/kg une fois par semaine (qui a varié de 78 à 139 jours), 25 patients sur 44 (56,8 %) n'ont connu aucun épisode hémorragique et 19 (43,2 %) en ont connu (le THA variant de 2,59 à 50,51). Au total, 35 épisodes hémorragiques ont été signalés durant la période de prophylaxie bihebdomadaire et 52, durant la période de prophylaxie hebdomadaire.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.

MICROBIOLOGIE

Sans objet.

TOXICOLOGIE

Sommaire des études précliniques de toxicologie de BeneFIX, facteur IX de coagulation (recombinant) [FIX]

Étude	Produit à l'étude/ système	Animaux étudiés, dose, durée et siège ou voie d'administration	Résultats
Étude P0795002[a,e] du Biological Test Center *Évaluation de 7 jours du produit à l'étude 0715B01 après une injection intrapéritonéale unique chez la souris*	FIXr (lot 0715B01) *in vivo*	Souris ICR; contre témoins traités par le véhicule, 1, 2, 10, 20, 35 et 50 UI de FIXr par souris; n = 20 souris par groupe, 1 injection IP unique; animaux sacrifiés le 2e et le 8e jour.	Mort d'une souris traitée à 50 UI/kg par jour le 2e jour. Diminutions réversibles du nombre de plaquettes et augmentations du fibrinogène à ≥ 35 UI par souris, reliées à la dose. Hémorragie périoculaire à ≥ 20 UI par souris. Lésions histologiques de thrombose et d'hémorragies à ≥ 20 UI par souris. Thrombose liée au traitement avec coagulopathie de consommation aux doses ≥ 20 UI par souris. Dans cette étude, la dose sans effet toxique a été de 10 UI par souris (500 UI/kg).

Étude	Produit à l'étude/ système	Animaux étudiés, dose, durée et siège ou voie d'administration	Résultats
Étude 54823[b,f] de CTBR BioRecherches Inc. *Étude de toxicologie et de pharmacocinétique du facteur IX humain recombinant administré par injection intrapéritonéale à des souris albinos pendant une durée de 1 à 7 jours consécutifs*	FIXr (lot 0715C01) *in vivo*	Souris CD-1, FIXr 100, 500, 1 000 et 2 500 UI/kg par jour (témoins Swiss : CD^r-1 (ICR); injection IP; n = 32 par sexe et par groupe; animaux sacrifiés le 2^e et le 8^e jour.	Aux doses de 500, 1 000 et 2 500 UI/kg par jour, il y a eu, en fonction de la dose, des morts, des signes de détérioration de l'état des animaux survivants, divers changements dans la pathologie clinique et sur le plan ophtalmologique. Aux doses de 500, 1 000 et 2 500 UI/kg par jour, des thromboses microscopiques sont apparues dans le cœur, le foie, les poumons et les ganglions lymphatiques. Les lésions soupçonnées d'être secondaires ont été des hémorragies par suite de coagulopathie de consommation, des dégénérescences ou nécroses ischémiques dans de multiples organes et tissus, une hématopoïèse extramédullaire splénique et hépatique compensatoire, de même qu'une augmentation de l'érythropoïèse dans la moelle osseuse. La dose sans effet après une durée de 1 à 7 jours de traitement a été de 100 UI/kg.
P96056-21 *Toxicocinétique du FIXr chez des souris CD-1 mâles après injection intrapéritonéale* (étude 54823 de CTBR BioRecherches Inc.)	FIXr (lot 0715C01) *in vivo*	Souris CD-1 (témoins sous véhicule = 3; 100, 500, 1 000, 2 500 UI/kg, n = 39); injection IP pendant 7 jours.	Concentrations plasmatiques de FIX non décelables à la dose de 100 UI/kg. Le 1er jour, l'$ASC_{0-\infty}$ était de 6 786 (500 UI/kg), 23 918 (1 000 UI/kg) et 50 256 ng x h/mL (2 500 UI/kg). Les facteurs d'accumulation au 6^e jour pour les doses de 500, 1 000 et 2 500 UI/kg n'indiquent pas d'accumulation excessive. L'$ASC_{0-\infty}$ du FIXr de 6 786 ng x h/mL a été associée à une toxicité grave chez la souris. Les effets toxiques chez la souris ont probablement peu de valeur prédictive pour l'évaluation du risque chez les humains.
Étude P0296002[a,e] du Biological Test Center *Évaluation de 7 jours des produits à l'étude 0715E01 et 216001A après injection intrapéritonéale unique chez la souris*	FIXr (lots 0715E01 et 216001A)/ *in vivo*	Souris ICR mâles (n = 20 par lot et par dose; doses de 50, 35, 20 et 2 UI par souris); 1 injection IP unique; animaux sacrifiés le 8^e jour.	Mort de cinq des 200 souris traitées : 4 par le lot 0715E01 (2 à 35 UI chacune et 2 à 10 UI chacune) et 1 par le lot 216001 A à 50 UI. L'observation clinique la plus fréquente a été une hémorragie dans un oeil ou dans les deux yeux de l'animal (16/200 animaux).
Étude 54595[c,f] de CTBR BioRecherches Inc. *Étude de toxicologie du facteur IX recombinant humain de 4 semaines chez des rats albinos, par injection intraveineuse en bolus, suivie d'une période de rétablissement de 4 semaines.*	FIXr (lot 0725C02) *in vivo*	Rats Sprague-Dawley, témoins sous solution salée (n = 10), témoins sous véhicule (n = 20), 50 UI/kg (n = 10), 100 UI/kg (n = 10) et 200 UI/kg (n = 20) x 4 semaines, bolus i.v.	Exagération modérée de la dose (2 à 4 fois la dose humaine) pendant 28 jours consécutifs sans toxicité observée. La dose sans effet a été de 200 UI/kg chez le rat. Réaction anticorps minime au FIXr pour seulement 2 animaux traités à haute dose chez qui un faible titre d'anticorps est apparu de façon transitoire.
Étude 53865[d,f] de CTBR BioRecherches Inc. *Étude de toxicologie du facteur IX recombinant humain de 14 jours chez le beagle, par injection intraveineuse en bolus, suivie d'une période de rétablissement de 14 jours.*	FIXr (substance de référence RB2455-069)	Beagles recevant le véhicule (n = 10) ou FIXr à 50 UI/kg (n = 6), 100 UI/kg (n = 6) ou 200 UI/kg (n = 10) pendant 14 jours, par bolus i.v. Période de rétablissement de 14 jours pour les témoins sous véhicule et le groupe traité à 200 UI/kg (n = 2 par sexe).	Pas de mortalité, pas d'effet relié au traitement sur le poids corporel, la consommation alimentaire, l'ophtalmoscopie, les paramètres cardiovasculaires, l'hématologie, les paramètres de biochimie clinique, les analyses d'urine, le poids des organes, ni sur les résultats d'examens macroscopiques ou histopathologiques. Des signes cliniques (beagles couchés au fond de leur cage, hypoactivité physique, salivation, diminution du tonus musculaire, pâleur des gencives, absence du réflexe de pincement de l'orteil) ont été observés la deuxième semaine avec la

Étude	Produit à l'étude/ système	Animaux étudiés, dose, durée et siège ou voie d'administration	Résultats
			présence d'anticorps anti-FIX humain. La posologie de 200 UI/kg a été jugée être la dose sans effet toxique.

a L'étude PO795002 du Biological Test Center a été réalisée conformément aux règlements de bonnes pratiques de laboratoire des États Unis formulés dans le 21 CFR 58.
b L'étude 54823 de CTBR BioRecherches Inc. a été réalisée conformément aux règlements de bonnes pratiques de laboratoire des États-Unis formulés dans le 21 CFR 58.
c L'étude 54595 de CTBR BioRecherches Inc. a été réalisée conformément aux règlements de bonnes pratiques de laboratoire des États-Unis formulés dans le 21 CFR 58, aux règlements de bonnes pratiques de laboratoires du ministère de la Santé et du Bien-être social du Japon (notification n° 313), aux lignes directrices japonaises relatives à la toxicité (notification n° 88) et aux principes de bonnes pratiques de laboratoire de l'OCDE.
d L'étude 53865 de CTBR BioRecherches Inc. a été réalisée conformément aux règlements de bonnes pratiques de laboratoire des États-Unis formulés dans le 21 CFR 58.
e Biological Test Center, 2525 McGaw Avenue, Post Office Box 19791, Irvine, CA 92713-9791, U.S.A.
f CTBR BioRecherches Inc., 87, route de Senneville, Senneville (Québec) Canada H9X 3R3.

RÉFÉRENCES

1. Lusher JM, Thrombogenicity associated with factor IX complex concentrates. *Semin Hematol* 1991; 28 (3 Suppl. 6) : 3-5.

2. Shapiro AD, Ragni MV, Lusher JM, *et al*. Safety and efficacy of monoclonal antibody purified factor IX concentrate in previously untreated patients with hemophilia B. *Thromb Haemost* 1996;75(1):30-35.

3. Roberts HR, Eberst ME. Current management of hemophilia B. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993; 7(6):1269–1280.

4. Shapiro AD, Di Paola J, Cohen A, *et al.* The safety and efficacy of recombinant human blood coagulation factor IX in previously untreated patients with severe or moderately severe hemophilia B. *Blood.* 2005;105(2);518-25.

PARTIE III – RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

BeneFIX[MD]
Facteur IX de coagulation (recombinant)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie de BeneFIX et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne contient pas tous les renseignements pertinents sur BeneFIX. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre centre de traitement de l'hémophilie.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament

- Pour réprimer, traiter ou prévenir les hémorragies chez les personnes atteintes d'hémophilie B.
- L'emploi de BeneFIX est autorisé dans les cas d'hémophilie B chez les adultes et les enfants.
- Pour toute question complémentaire à ce sujet, demandez à votre médecin de vous expliquer pourquoi il vous a prescrit BeneFIX.

Effets de ce médicament

- Le facteur IX est une protéine que le corps produit naturellement. Il aide le sang à former des caillots pour arrêter l'hémorragie.
- Les personnes atteintes d'hémophilie B (maladie de Christmas) manquent de facteur IX de coagulation.
- Quand le corps ne produit pas assez de facteur IX, le sang ne forme pas de caillots comme il le devrait dans les cas de blessure. Le sang peut alors se répandre dans les muscles et les articulations, et les endommager.
- Les injections de facteur IX servent au traitement de l'hémophilie B.
- BeneFIX est fabriqué par la technologie de recombinaison de l'ADN, qui permet de produire du facteur IX sans produits sanguins ou plasmatiques humains, donc naturellement exempt d'agents pathogènes transmis par le sang.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Il ne faut pas utiliser BeneFIX :

- pour le traitement d'autres types de déficits en facteurs de coagulation (tels que les déficits en facteurs II, VII et X), pour le traitement de l'hémophilie A; chez les porteurs d'inhibiteurs de facteur VIII; pour inverser l'anticoagulation induite par la coumarine; pour le traitement d'hémorragies causées par de faibles taux de facteurs de coagulation dépendant du foie;
- si vous êtes allergique aux protéines de hamster ou à tout ingrédient non médicamenteux indiqué ci-dessous;
- après la date de péremption marquée sur la fiole, car il n'agira peut-être pas très bien après cette date;
- si son emballage est déchiré ou s'il présente des signes de violation.

Si vous n'êtes pas certain de devoir utiliser BeneFIX, parlez-en à votre médecin.

Ingrédient médicamenteux

- Facteur IX de coagulation recombinant (nonacog alfa)

Ingrédients non médicamenteux importants

- Glycine
- Sucrose
- Histidine
- Polysorbate 80
- Solution de chlorure de sodium

Formes posologiques

BeneFIX se présente sous forme de poudre blanche dans une fiole de verre, à teneur nominale de 250, 500, 1 000, 2 000 ou 3 000 UI par fiole. La dose réelle de facteur IX figure sur l'étiquette de chaque fiole. BeneFIX doit être reconstitué (dissous) avec le diluant de la seringue. Après reconstitution, la solution sera titrée à environ 50, 100, 200, 400 et 600 UI/mL, respectivement.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

ARRÊTEZ l'administration de BeneFIX et appelez votre médecin immédiatement :

- **si des réactions allergiques se manifestent, telles que : éruption cutanée, démangeaisons, serrement à la poitrine, respiration sifflante, étourdissements, urticaire, sensation d'évanouissement, battements du cœur rapides, vision floue, difficulté respiratoire ou gonflement du visage. Des réactions allergiques graves à BeneFIX et à d'autres concentrés de facteurs IX ont été signalées.**

Appelez votre médecin immédiatement si :

- **votre hémorragie ne s'arrête pas comme prévu.**

Consultez votre médecin ou votre centre de traitement de l'hémophilie AVANT d'utiliser BeneFIX si :

- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- vous allaitez votre bébé ou prévoyez le faire;
- vous êtes sujet à la formation de caillots sanguins;
- vous êtes atteint d'une maladie du foie;
- vous avez récemment subi une intervention chirurgicale ou devez en subir une prochainement, y compris une chirurgie dentaire.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Médicaments pouvant avoir des interactions avec BeneFIX

- On ne connaît aucune interaction de BeneFIX avec d'autres médicaments.
- Avisez votre médecin ou votre pharmacien de tout autre médicament que vous prenez, même ceux que vous achetez sans ordonnance, y compris les produits de santé naturels.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle

- Votre médecin décidera de la dose de BeneFIX que vous recevrez.
- BeneFIX est injecté directement dans le sang.
- La dose, la durée et la fréquence des perfusions seront en fonction de vos propres besoins de facteur IX pour combler votre déficit. Votre âge, votre poids, votre degré d'activité et la gravité de vos hémorragies peuvent aussi influer sur la posologie.
- Votre médecin pourrait vous demander de subir périodiquement des prélèvements sanguins après la perfusion afin de s'assurer que votre taux sanguin de facteur IX est suffisant pour permettre la formation de caillots.
- Si vous avez déjà suivi un traitement par facteur IX d'origine plasmatique, il se peut que la dose de BeneFIX soit différente de celle du facteur IX utilisé précédemment.
- Sauf si vous avez une réaction allergique, ne diminuez pas la dose de BeneFIX sans consulter votre médecin.

Surdose

- On ne connaît aucun symptôme de surdosage.

En cas de surdosage soupçonné, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence de l'hôpital le plus proche ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne vous sentez pas malade.

Dose oubliée

- Si vous oubliez de prendre une dose de ce médicament, demandez dès que possible des instructions à votre médecin.

Préparation et administration

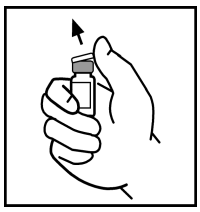
RECONSTITUTION

Toujours se laver les mains avant d'effectuer les opérations suivantes. Utiliser une technique aseptique (c'est-à-dire propre et sans microbe) pour reconstituer le produit. Tous les éléments qui servent à la reconstitution et à l'administration du produit doivent être utilisés le plus tôt possible après l'ouverture de leur contenant stérile pour réduire toute exposition inutile à l'environnement.

BeneFIX est administré par perfusion intraveineuse (i.v.) après sa reconstitution avec le diluant fourni (chlorure de sodium à 0,234 %).

1. Si le produit a été conservé au réfrigérateur, laisser la fiole de BeneFIX lyophilisé et la seringue préremplie de diluant atteindre la température ambiante.

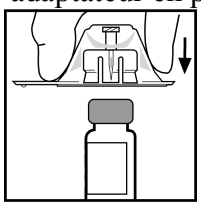
2. Enlever le capuchon en plastique de la fiole de BeneFIX pour exposer le centre du bouchon en caoutchouc.



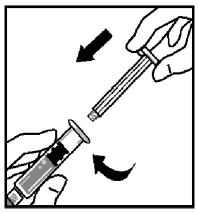
3. Essuyer le dessus de la fiole avec le tampon d'alcool fourni ou une autre solution antiseptique, puis laisser sécher. Une fois la fiole nettoyée, éviter tout contact entre le bouchon en caoutchouc et les mains ou une autre surface.

4. Enlever la pellicule de l'emballage transparent en plastique de l'adaptateur. **Ne pas retirer l'adaptateur de son emballage**.

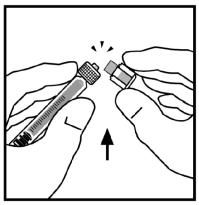
5. Déposer la fiole sur une surface plane. En tenant l'adaptateur dans son emballage, placer l'adaptateur sur la fiole. Appuyer fermement sur l'emballage jusqu'à ce que l'adaptateur s'enclenche sur la fiole et que le perforateur de l'adaptateur pénètre dans le bouchon. Laisser l'emballage de l'adaptateur en place.



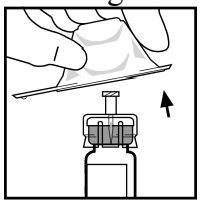
6. Saisir le piston comme le montre l'image. Éviter tout contact avec la tige du piston. Visser l'extrémité filetée du piston au cylindre de la seringue de diluant en poussant et en tournant fermement.



7. Enlever le capuchon en plastique inviolable de la seringue de diluant en le pliant de haut en bas jusqu'à ce qu'il se brise aux perforations. Ne pas toucher à l'intérieur du capuchon ni à l'extrémité de la seringue. Comme le capuchon devra peut-être être remis, le placer sur le côté sur une surface propre, à l'endroit où il risquera le moins d'être contaminé par l'environnement.

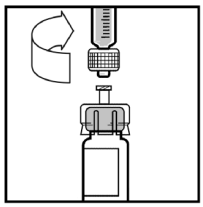


8. Retirer et jeter l'emballage de l'adaptateur.

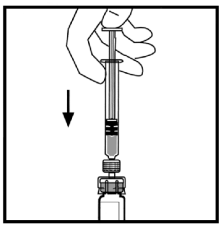


9. Déposer la fiole sur une surface plane, introduire l'extrémité de la seringue de diluant dans

l'ouverture de l'adaptateur en poussant et en tournant fermement la seringue dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce que le raccord soit solide.



10. Enfoncer lentement le piston pour injecter tout le diluant dans la fiole de BeneFIX.

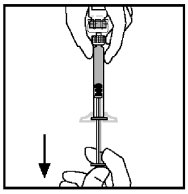


11. Sans enlever la seringue, agiter **doucement** la fiole par un mouvement de rotation jusqu'à ce la poudre soit dissoute.

12. Avant l'administration, inspecter la solution obtenue pour s'assurer de l'absence de particules. La solution doit être claire et incolore.
Note : Si plus d'une fiole de BeneFIX est utilisée par perfusion, reconstituer le contenu de chaque fiole en suivant les directives qui précèdent.

13. En s'assurant que le piston de la seringue est encore complètement enfoncé, retourner la fiole. Aspirer lentement la solution dans la seringue.

    Note : Si plus d'une fiole de BeneFIX a été préparée, enlever la seringue de diluant de l'adaptateur, en laissant l'adaptateur fixé à la fiole. Fixer rapidement une grosse seringue Luer Lok à la fiole et aspirer la solution reconstituée tel que décrit ci-dessus. Répéter cette étape à tour de rôle pour chaque fiole utilisée. Ne pas enlever la seringue de diluant ni la grosse seringue Luer Lok avant d'être prêt à fixer cette dernière à l'adaptateur de la fiole suivante.



14. Enlever la seringue de l'adaptateur en tirant et en tournant doucement la seringue dans le sens contraire des aiguilles d'une montre. Jeter la fiole sans retirer l'adaptateur.

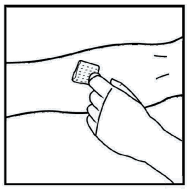
    Note : Si la solution n'est pas administrée immédiatement, le capuchon doit être remis avec soin sur la seringue. Ne pas toucher à l'extrémité de la seringue ni à l'intérieur du capuchon.

BeneFIX doit être administré dans les 3 heures suivant sa reconstitution. La solution reconstituée peut être conservée à la température ambiante jusqu'à son administration.

ADMINISTRATION (injection intraveineuse)

1. Fixer la seringue à l'embout Luer de la tubulure à perfusion fournie.

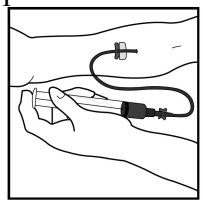
2. Poser un garrot et préparer le point d'injection en frottant bien la peau avec un tampon d'alcool fourni dans la trousse.



Une fois que le patient a appris à s'administrer une perfusion, il peut suivre les directives suivantes.

3. Faire une ponction veineuse. Introduire l'aiguille de la tubulure à perfusion dans une

veine et enlever le garrot. Après sa reconstitution, BeneFIX doit être injecté par voie intraveineuse en quelques minutes. Le débit de perfusion dépend du degré de tolérance du patient.



La solution reconstituée BeneFIX **ne doit pas être administrée dans la même tubulure ni dans le même contenant que d'autres** produits médicinaux.

Après l'administration de BeneFIX, enlever le nécessaire à perfusion et le jeter. Jeter tout reste de solution, les fioles vides et les aiguilles et seringues utilisées dans un contenant destiné à recueillir les déchets pouvant être dangereux s'ils ne sont pas manipulés avec précaution.

L'agglutination de globules rouges dans la tubulure ou la seringue a été observée avec l'administration de BeneFIX. Aucune réaction indésirable n'a été signalée en rapport avec cette observation. Pour réduire le risque d'agglutination, il importe de limiter la quantité de sang susceptible d'entrer dans la tubulure. Du sang ne doit pas pénétrer dans la seringue.

Note : Si l'on observe une agglutination de globules rouges dans la tubulure ou la seringue, jeter tout le matériel (tubulure, seringue et solution BeneFix) et recommencer avec un nouvel emballage.

EFFETS SECONDAIRES : MESURES À PRENDRE

- Pendant votre traitement par BeneFIX, on fera des analyses du sang à la recherche d'activité d'inhibiteurs du facteur IX. Les inhibiteurs du facteur IX sont des anticorps produits par votre système immunitaire qui s'opposent au facteur IX. Ces inhibiteurs empêchent le facteur IX d'agir aussi bien qu'il le faisait.

Avertissez votre médecin immédiatement si vous devez utiliser de plus en plus de BeneFIX pour réprimer une hémorragie.

- Toute injection intraveineuse de médicament peut avoir des effets secondaires. Bien souvent, ces effets ne sont pas graves, mais ils peuvent parfois l'être. Vous pourriez avoir besoin d'un traitement médical si vous éprouvez certains des effets secondaires du tableau suivant.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE	
Symptôme / effet	**CESSEZ l'administration de BeneFIX et appelez votre médecin immédiatement.**
Les effets secondaires suivants peuvent signifier que vous faites une réaction allergique. **Ces effets sont rares.**	
• Éruption cutanée	✓
• Démangeaisons	✓
• Serrement à la poitrine	✓
• Respiration sifflante	✓
• Étourdissements	✓
• Urticaire	✓
• Sensation d'évanouissement	✓
• Battements du cœur rapides	✓
• Difficulté respiratoire	✓
• Gonflement du visage	✓
• Vision floue	✓

Si vous éprouvez les effets secondaires suivants et qu'ils vous inquiètent, dites-le à votre médecin :

- *Mal de tête*
- *Sensation de fatigue,*

- *Écoulement nasal ou nez bouché*
- *Sensation d'ébriété*
- *Fièvre*
- *Frissons*
- *Bouffées de chaleur*
- *Nausées*
- *Vomissements*
- *Diarrhée*
- *somnolence ou manque d'énergie*
- *Malaise ou enflure au point d'injection*
- *Altération du goût*
- *Toux*
- *Sensation de brûlure dans les mâchoires ou le crâne*
- *Changements de la vue*

Ce sont des effets bénins de l'injection de BeneFIX qui, habituellement, disparaissent spontanément. Parlez-en à votre médecin s'ils vous inquiètent ou s'ils persistent.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si vous ressentez un effet inattendu lors de la prise de BeneFIX, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre centre de traitement de l'hémophilie.

CONSERVATION DU MÉDICAMENT

Avant sa préparation (BeneFIX en poudre) :

NE PAS congeler le produit.

BeneFIX peut être conservé à la température ambiante (à moins de 30 °C) ou réfrigéré. Conserver la seringue de diluant entre 2 et 30 °C. Jeter toute fiole de poudre BeneFIX ou seringue de diluant inutilisée après la date de péremption.

Garder BeneFIX (et les aiguilles) hors de la portée de jeunes enfants.

BeneFIX doit être utilisé avant sa date de péremption. Ne pas utiliser BeneFIX après la date (mois et année) marquée sur l'étiquette après le mot « Expire », même si le produit a été conservé comme il faut.

Après sa préparation (BeneFIX en solution) :

Pour éviter la contamination bactérienne de la solution, utiliser BeneFIX reconstitué dès que possible ou dans les trois heures suivantes.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- **En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet**
- **Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345**
- **En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir**
  - **par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789**
  - **par la poste au :**
    Programme Canada Vigilance
    Santé Canada
    Indice postal 0701D
    Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée à l'intention des professionnels de la santé, au www.pfizer.ca ou en communiquant avec le promoteur, Pfizer Canada inc., au 1-800-463-6001 (Information pharmaceutique).

Pfizer Canada inc. a rédigé ce dépliant.
Dernière révision : 27 décembre 2012